sacylite
Nº 2 - 2012
Boletín de Información Terapéutica

ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO CON ANTIDIABÉTICOS NO INSULÍNICOS EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Sumario

1 Mecanismo de acción de los Antidiabéticos No Insulínicos (ANIs) 2 Tratamiento farmacológico con ANIs en la DM2 2A Metformina 2B Sulfonilureas 2C Tiazolidíndionas o Glitazonas: Pioglitazona 2D Fármacos reguladores del efecto incretina 2E Glinidas (repaglinida, nateglinida) 2F Inhibidores de las α-glucosidasas (acarbosa, miglitol).

Presentación

La Diabetes tipo 2 (DM2) es una de las enfermedades crónicas de mayor impacto sanitario, por su elevada prevalencia, las complicaciones macro y microvasculares, la alta mortalidad que ocasiona y el coste que ello supone. La DM2 supone el 90% de los casos de diabetes y generalmente los pacientes afectados por dicha enfermedad tienen sobrepeso u obesidad, que conlleva a un aumento en la resistencia de insulina. Los pacientes con DM2 presentan un incremento en la morbimortalidad cardiovascular (CV), que es la principal causa de muerte. Las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) tienen una gran repercusión en la calidad de vida del paciente.

La prevalencia de la DM2 está en torno al 6,5% (6-12%) en la población entre 30 y 65 años. Según la Encuesta Nacional de Salud esta prevalencia aumenta al 16,7% entre los 65 y 74 años y al 19,3% en los mayores de 75 años [1]. Se observa un aumento en los últimos años y este hecho se puede atribuir a varias causas; por un lado, a la modificación del criterio diagnóstico de DM (disminución de 140 mg/dl a 126 mg/dl) y, por otro, al progresivo envejecimiento de la población y a los cambios en los estilos de vida, caracterizados por menor actividad física y hábitos dietéticos que favorecen patologías como la obesidad[1].

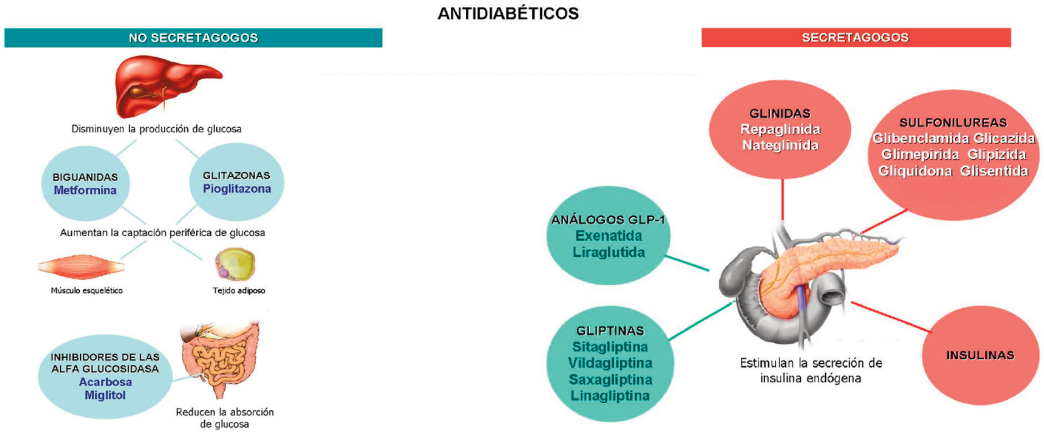
Un buen control de la diabetes conlleva un abordaje integral del conjunto de factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión arterial, tabaquismo o la dislipemia y reduce las complicaciones cardiovasculares. La atención eficiente de los pacientes diabéticos implica un trabajo coordinado y multidisciplinar con la participación de la atención primaria y especializada.

Se precisa evaluar el lugar en terapéutica y su incorporación a la práctica clínica de los medicamentos nuevos en DM2 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, exenatida, liraglutida), pero no se dispone de resultados en morbimortalidad, ya que sólo se han valorado medidas intermedias. También se necesita evaluar de manera estricta la seguridad, ya que aún no está bien establecida, por no existir datos de ensayos de larga duración, ya que se han encontrado eventos graves asociados al uso de estos fármacos.

Resumen

- El mecanismo de acción de los distintos antidiabéticos no insulínicos es variable, por aumento de la sensibilidad a la insulina endógena o disminución de la resistencia a la misma, por aumento en la secreción o liberación de insulina endógena o por enlentecimiento en la absorción de glucosa.
- Metformina es el tratamiento de elección para el control glucémico en la DM2 y produce una efectividad similar a sulfonilureas (reducción de HbA_{1c} entre 1,5–2%, pero sin aumento de peso ni hipoglucemia y además es el único ANI que ha demostrado reducir las complicaciones macrovasculares a largo plazo (UKPDS).
- Sulfonilureas se consideran como alternativa de tratamiento de primera línea cuando metformina no se tolera o está contraindicada, o en pacientes sin sobrepeso. Sulfonilureas han demostrado una eficacia similar a metformina en el control glucémico. Reducen las complicaciones microvasculares relacionadas con la diabetes y la microangiopatía.
- Pioglitazona, sola o en combinación, se recomienda como tratamiento de segunda elección, en pacientes con DM2 en los que no se ha logrado un control glucémico adecuado con los ANIs recomendados en primera línea. Se ha demostrado reducción de la morbimortalidad en variables combinadas. Se ha asociado a efectos adversos como edemas, incremento del peso, insuficiencia cardiaca y hepática, fracturas óseas en mujeres, además de un ligero incremento del riesgo de cáncer de vejiga.
- Los fármacos reguladores del efecto incretina (FREI) se componen de los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa–4 (IDPP–4) o gliptinas: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina, y los análogos del receptor de GLP–1 o péptido análogo al glucagón–1: exenatida y liraglutida. La eficacia en morbimortalidad de los fármacos reguladores del efecto incretina es desconocida, ya que no se ha demostrado que reduzcan las complicaciones de la diabetes ni la mortalidad por complicaciones de la misma. La variable principal evaluada es su efecto en la HbA_{1c} con una reducción de la misma de 0,5–1,5%. Los fármacos reguladores del efecto incretina no han demostrado mayor eficacia en el control glucémico que los comparadores con los que se ha estudiado. Los ensayos clínicos son de corta duración (12–52 semanas). Se precisan ensayos que midan la morbimortalidad cardiovascular y la seguridad a largo plazo. Su lugar terapéutico se sitúa como alternativa a la insulina en terapia de segunda línea (con metformina o sulfonilureas, al mismo nivel que las tiazolidíndionas) o de tercera línea (con metfomina y sulfonilureas o pioglitazona), en pacientes obesos que no han alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas de otros ANIs considerados de elección.
  - Se recomienda continuar la terapia con IDPP–4 solo si hay una respuesta beneficiosa de al menos una reducción de un 0,5% de HbA_{1c} en 6 meses.
  - Se recomienda continuar con un GLP–1 (exenatida) solo si el paciente experimenta una reducción de al menos 1% de HbA_{1c} y una pérdida de peso de al menos 3% del peso corporal inicial durante 6 meses.
  - Como características relevantes de los diferentes fármacos reguladores del efecto incretina respecto a seguridad:
    - Sitagliptina, en algunas ocasiones se ha asociado con pancreatitis aguda y vasculitis cutánea.
    - Vildagliptina presenta problemas a nivel cardiovascular, hepático y del sistema inmunitario.
    - Saxagliptina no tiene efectos sobre el peso y la incidencia de hipoglucemias es escasa. Es necesario establecer la seguridad relacionada con eventos del sistema inmunitario y del sistema cardiovascular.
    - Linagliptina presenta problemas de hipoglucemia. No se han visto efectos en el peso.
    - Exenatida se asocia con riesgo de pancreatitis (aunque raro) e insuficiencia renal aguda y el inconveniente de la vía subcutánea dos veces al día.
    - Liraglutida tiene más efectos gastrointestinales (G–I), aunque menos hipoglucemias. Se aconseja vigilancia por el posible riesgo de pancreatitis, cardiovascular y carcinogénico.
- Glinidas (repaglinida, nateglinida) presentan el mismo mecanismo de acción que sulfonilureas, pero con un inicio más rápido y una corta duración de acción. Estos fármacos pueden tener un papel en el control de la glucemia en pacientes con comidas irregulares o que no realicen alguna comida. Repaglinida es más eficaz que nateglinida, con mayor reducción de la HbA_{1c}.

1 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIDIABÉTICOS NO INSULÍNICOS (ANIs)



El mecanismo de acción de los distintos ANIs es variable (ver Tabla 1), por aumento de la sensibilidad a la insulina endógena o disminución de la resistencia a la misma, por aumento en la secreción o liberación de la insulina endógena o por enlentecimiento en la absorción de la glucosa.

Tabla 1. Clasificación de los distintos mecanismos de acción

AUMENTAN LA SENSIBILIDAD A LA INSULINA ENDOGENA Y DISMINUYEN LA RESISTENCIA A LA MISMA	AUMENTAN LA SECRECION/LIBERACION DE INSULINA ENDOGENA	REDUCEN O ENLENTECEN LA ABSORCION DE LA GLUCOSA
Biguanidas - **metformina (MET)**	**Sulfonilureas (SU)** - **glibenclamida (GLIB)** - **gliclazida (GLIC)** - **glimepirida (GLIM)** - **glipizida (GLIP)** - **gliquidona (GLIQ)** - **glisentida (GLIS)**	**Inhibidores de las α-glucosidasas** - **acarbosa** - **miglitol**
Tiazolidindionas (TZD) - **pioglitazona (PIO)** - **rosiglitazona (ROSI)** (suspensión de la comercialización)	**Metiglinidas y análogos** - **repaglinida (REPA)** - **nateglinida (NATE)**	**Fibra vegetal y derivados**
	Fármacos reguladores del efecto incretina Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (IDPP-4) - **sitagliptina (S)** - **vildagliptina (VI)** - **saxagliptina (SAXA)** - **linagliptina (LINA):** comercializada recientemente en España (enero 2012) Análogos del receptor de GLP-1 (péptido análogo al glucagón-1) - **exenatida (EX)** - **liraglutida (LIR):** comercializada en España en julio 2011	

2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON ANIs EN LA DM2

La DM2 es una enfermedad crónica y progresiva y el tratamiento de los pacientes se realizará de una manera escalonada, según la evolución de los mismos. Si los objetivos glucémicos individualizados no se alcanzan en 2-4 meses, se debe intensificar la intervención sobre el estilo de vida para conseguir los máximos beneficios y establecer el tratamiento adecuado.

2A. METFORMINA (MET)

En un paciente con DM2, se recomienda iniciar como medidas no farmacológicas durante tres a seis meses y si no se consigue un adecuado control glucémico, se debe plantear un tratamiento farmacológico en monoterapia y examinar dicho control con la medida de HbA_{1c}. MET aumenta la sensibilidad de los tejidos periféricos a la acción de la insulina, que presenta resistencia en pacientes con DM2 y actúa disminuyendo la producción hepática de glucosa, al inhibir la gluconeogénesis y la glucogenolisis.

MET es el tratamiento de elección, en los pacientes con DM2, con o sin sobrepeso u obesidad, excepto que exista intolerancia o contraindicación, en cuyo caso se usarán SU[2, 3, 4]. MET se puede utilizar en monoterapia o combinada con otros ANIs o con insulina. A diferencia de SU e insulina, MET produce una pérdida de peso de aproximadamente 1,5 kg sin aumentar el riesgo de hipoglucemia.

Tiene un efecto hipolipemiante, disminuye los niveles de colesterol y triglicéridos del 5-10% y del 10-20%, respectivamente, debido a un mejor control de la glucemia y a un descenso de LDL y VLDL-colesterol.

La dosis óptima se considera que está alrededor de 2.000 mg/día[5]. La guía de práctica clínica (GPC) Clinical Knowledge Summaries (CKS)[4] recomienda una dosis inicial de 500 mg/día, incrementándose otros 500 mg a intervalos de 1-2 semanas de acuerdo a la respuesta. En la práctica, las dosis diarias por tanto, rara vez exceden los 2 g. Precisa de la administración de 2-3 veces/día, por presentar una vida media corta (ver Tabla 2). Según resultados del estudio UKPDS 34 (n=4075), los pacientes con sobrepeso u obesos en tratamiento intensivo con MET comparados con tratamiento convencional presentaron una reducción significativa del riesgo del 32% (0,68; IC 95%:0,53-0,87) en el resultado combinado de eventos clínicos relacionados con las diabetes, muerte relacionada con la diabetes (0,58; IC 95%:0,37-0,91) y muerte por cualquier causa (0,64; IC 95%:0,45-0,91). El tratamiento administrado consistió en tratamiento convencional con dieta solo vs tratamiento intensivo con MET vs tratamiento intensivo con clorpropamida, GLIB o insulina[7].

En un metaanálisis con 10 estudios prospectivos de cohortes[8], (n=7435), en DM2 se observó que el RR para la enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria e ictus) fue de 1,18 (IC 95%:1,10-1,26) y esto representó un 1% de incremento en los niveles de HbA_{1c} . Dicho efecto también se comprobó en las variables analizadas por separado (enfermedad coronaria, fatal y no fatal; enfermedad coronaria fatal e ictus).

En una revisión sistemática (RS)[9] de estudios que miden variables intermedias no se observaron diferencias entre MET y SU de segunda generación en comparación con TZD, inhibidores de α-glucosidasas, y metiglinidas, en cuanto al control de la glucemia, los lípidos y otros resultados intermedios.

En dos estudios con MET se observaron reducciones de HbA_{1c} tanto en obesos como en no obesos; por lo que se podría considerar una buena opción como terapia de inicio tanto en unos grupos como en otros[10,11].

Tabla 2. Dosis inicial y dosis máxima de metformina

DOSIS INICIAL	DOSIS MAXIMA
500-850 mg/8-12 h	1 g/8h ó 1,5 g/12h

Fuente: Ficha técnica[6]

Tabla 3. Efectos adversos, contraindicaciones, interacciones, advertencias y precauciones con el uso de metformina

EFECTOS ADVERSOS	CONTRAINDICACIONES	INTERACCIONES	ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Gastrointestinales (>1/10): náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal y pérdida de apetito	Cetoacidosis diabética, precoma diabético, embarazo, lactancia	Alcohol: aumenta el riesgo de acidosis láctica	Acidosis láctica[a]
Alteraciones del gusto (≥ 1/100, <1/10)	Insuficiencia o disfunción renal[b] o patología aguda[c] con dicho riesgo	Productos de contraste yodados[d]	Función renal[e]
Reducción de la absorción de vitamina B12, acidosis láctica, eritema, prurito, urticaria (<1/10.000)	Situaciones de hipoxia tisular[f]	Glucocorticoides, agonistas beta-2 y diuréticos: aumentan la glucemia en sangre	Productos de contraste yodados[d], MET en asociación con insulina o SU
Trastornos hepatobiliares	Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA): reducen la glucemia en sangre	Vigilancia en niños, sobre todo de 10 -12 años Pacientes con sobrepeso

Fuente: Ficha técnica[6]
a. Puede aparecer con acumulación de MET: se puede evitar o reducir evaluando factores de riesgo asociados como diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier estado asociado con la hipoxia. Con sospecha de acidosis metabólica, interrumpir el tratamiento con MET y hospitalizar al paciente. b. Aclaramiento de creatinina < 60 ml/min. c. Deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de productos de contraste yodados. d. Debe suspenderse el tratamiento antes o en el momento de la exploración y no reanudarlo hasta 48 horas después y solo tras haber evaluado la función renal y haber comprobado que es normal. e. Ver Tabla 4. Tener especial cuidado en situaciones en las que pueda producirse un deterioro de la función renal. f. Insuficiencia cardiaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.

Tabla 4. Monitorización de diversos parámetros en el uso de metformina en Diabetes Mellitus tipo 2

MONITORIZACION	
Glucemia	Periódicamente
HbA_{1c}	Periódicamente
Funcionalidad renal	- Antes del inicio del tratamiento - Al menos una vez al año en pacientes con función renal normal - Al menos 2 ó 4 veces al año con niveles de creatinina en suero en el *LSN y en pacientes de edad avanzada.

Fuentes: Ficha técnica[6]. *LSN: límite superior de la normalidad

Metformina es el fármaco de primera elección para DM2 con o sin sobrepeso. Su efectividad es similar a la de las SU (reducciones de HbA_{1c} entre 1,5-2%, pero no produce aumento de peso ni hipoglucemia y es el único ANI que ha demostrado reducir las complicaciones macrovasculares a largo plazo, las complicaciones de la diabetes y la mortalidad (UKPDS).

2B. SULFONILUREAS (SU)

Estimulan la secreción de insulina en las células beta pancreáticas en los islotes de Langerhans. Además mejoran la sensibilidad de la insulina en los tejidos. Son capaces de inhibir la neoglucogénesis hepática. Se consideran como alternativa de tratamiento de primera línea cuando MET no se tolera o está contraindicada, o en pacientes sin sobrepeso.

SU deben administrarse al menos 30 minutos antes de la ingesta al interferir los alimentos en la absorción de las mismas (excepto con glimepirida). Se debe iniciar el tratamiento con dosis baja y titular cada 1-2 semanas (dependiendo de la respuesta) para alcanzar el control glucémico deseado y evitar la hipoglucemia.

SU se consideran como alternativa de tratamiento de primera línea cuando MET no se tolera o está contraindicada, o en pacientes sin sobrepeso. SU han demostrado una eficacia similar a MET en el control glucémico y en la reducción de las complicaciones microvasculares relacionadas con la diabetes y la microangiopatía[14]. SU consiguen reducciones de la HbA_{1c} del 1,5 al 2%. Las SU comercializadas más utilizadas en nuestro país, son GLIC, GLIM y GLIB. La más potente es GLIB y tiene un mayor riesgo de hipoglucemias e hiperinsulinemias[9]. En la actualidad, no se ha encontrado diferencias significativas entre las distintas SU para recomendar unas de forma prioritaria sobre las otras. GLIC y GLIM podrían ser útiles en ancianos o cuando existe insuficiencia renal leve-moderada, por el menor riesgo de hipoglucemias graves. Por otro lado, las SU con una sola toma diaria (GLIC y GLIM) pueden ser muy convenientes si se sospecha que pueden existir problemas en el cumplimiento terapéutico[15].

En un estudio de cohortes[16] se comparó la eficacia en morbimortalidad CV entre diferentes ANIs y se utilizó como patrón MET, la cual ya tenía demostrada la reducción de la morbimortalidad CV en DM2 obesos. En los pacientes en terapia con GLIM, GLIB, GLIP y tolbutamida se observó un mayor aumento de todas las causas de mortalidad tanto en los que tenían infarto agudo de miocardio (IAM) previo como en los que no lo tenían, respecto a MET. Para GLIC y REPA los resultados no fueron estadísticamente diferentes a los de MET, en pacientes con o sin IAM, por lo que tanto GLIC como REPA mostraron un riesgo inferior al resto de SU, en comparación con MET.

La hipoglucemia es el efecto adverso mayor y se han comunicado en más del 2% de los pacientes que tomaban SU. La población que presenta mayor riesgo incluye aquellos que están más frágiles o mayores, con disfunción hepática o renal, y aquellos con horario irregular en las comidas[4]. SU producen más hipoglucemias que MET o TZD. GLIB tiene un riesgo más elevado de hipoglucemias que el resto de SU[9]. Se estima que pueda aparecer una hipoglucemia por cada 100 pacientes tratados en un año[3].

El uso de SU se asocia con modesta ganancia de peso, de aproximadamente 2 kg (1,7-2,6)[4,14].

Tabla 5. Las presentaciones y las dosis de SU, según consumo/número de envases

SULFONILUREAS	DOSIS INICIAL	DOSIS DE MANTENIMIENTO	DOSIS MAXIMA
Gliclazida (GLIC)	Liberación controlada: 30 mg/d	30-120 mg/d	120 mg/d
Glimepirida (GLIM)	1mg/d	1-4 mg/d	6 mg/d
Glibenclamida (GLIB)	2,5-5 mg/d	2,5-15 mg/d	15 mg/d
Glipizida (GLIP)	5 mg/d	5-30 mg/d	30 mg/d
Gliquidona (GLIQ)	15 mg/d	15-120 mg/d	120 mg/d
Glisentida (GLIS)	2,5 mg/d	2,5-20 mg/d	20 mg/d

Fuentes: Fichas técnicas y prospectos[6,12, 13]. Sistema de Información Concylia

Tabla 6. Monitorización y control de diversos parámetros con el uso de sulfonilureas

MONITORIZACION	
Funcionalidad renal (GLIC, GLIM, GLIP)	- Monitorizar en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (GLIC, GLIP), requiriendo insulina las alteraciones graves renales (GLIC, GLIM, GLIB)
Funcionalidad hepática (GLIC, GLIM, GLIP)	- En alteraciones graves hepáticas se requiere el cambio a insulina (GLIC, GLIM, GLIB)
Control hematológico (especialmente leucocitos y trombocitos) (GLIM)	
Glucemia y HbA_{1c} (GLIC, GLIM, GLIB, GLIP)	

Fuente: Fichas técnicas y prospectos[6, 12, 13]

Tabla 7. Advertencias y precauciones en la utilización de sulfonilureas

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
En pacientes con deficiencia de G-6PD*, ya que puede producirse anemia hemolítica (GLIC, GLIM, GLIB).
Hipoglucemia (GLIC, GLIM, GLIB)
Insuficiencia renal (IR) y hepática (IH) (GLIC, GLIP, GLIQ, GLIB (riesgo de hipoglucemia es mayor en IR e IH y >65 años))
Fracaso terapéutico secundario (pérdida de eficacia con el tiempo) (GLIC, GLIB, GLIP)
Enfermedad de Addison, fiebre elevada, alteraciones digestivas (náuseas, vómitos, diarrea,...), alteraciones hormonales (glándula adrenal hiperactiva, insuficiencia hipofisaria), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), malnutrición o debilidad (GLIP). Ante estos eventos se podría requerir la utilización de insulina.
Alcohol (GLIP). Su consumo excesivo puede producir hipoglucemia.
Exposición al sol (GLIP). Si es prolongada, puede producirse fotosensibilidad.
Deshabituación tabáquica (GLIP). Ante esta situación, se puede requerir una reducción de la dosis.

Fuente: Fichas técnicas y prospectos[6,12,13]. *G-6PD: glucosa-6 fosfato deshidrogenasa

Sulfonilureas se consideran como alternativa de tratamiento de primera línea, cuando metformina no se tolera o está contraindicada y asociadas a metformina cuando el control glucémico en monoterapia no es adecuado. Reducen las complicaciones microvasculares. Se asocian con aumento de peso y aumento del riesgo de hipoglucemias.

2C. TIAZOLIDÍNDIONAS (TZD) O GLITAZONAS (GZ): Pioglitazona (PIO)

PIO actúa estimulando los receptores PPARγ, incrementando la sensibilidad de las células a la insulina. Su principal mecanismo de acción radica en aumentar la captación y utilización de la glucosa en los tejidos, sobre todo en músculo.

GZ se consideran fármacos de segunda elección en terapia combinada, en doble o triple terapia oral, junto a otros ANIs o insulina. Actualmente solo está comercializada pioglitazona y precisa visado de inspección para su dispensación. La comercialización de rosiglitazona se suspendió en diciembre de 2010.

Se ha valorado su eficacia en reducción de morbimortalidad CV en el estudio PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trials In macroVascular Events) y en el metaanálisis de Lincoff [17, 18] .

En el metaanálisis de **Lincoff** (19 ECA, n=16.390, duración = 4 meses-3,5 años)[18], se incluyeron pacientes con y sin eventos previos, se observó una reducción significativa en la variable combinada de muerte, IAM e ictus (RR:0,82; IC 95%:0,72-0,94) en el grupo de PIO (4,4%) en comparación al grupo control (5,7%).

El estudio más emblemático de esta revisión es el **PROactive**[17], en pacientes con antecedentes de enfermedad CV pero sin insuficiencia cardiaca (IC). Aunque sí se encontraron diferencias en la variable combinada secundaria (muerte por cualquier causa, IAM no fatal, e ictus) a favor de PIO (HR=0,84; IC 95%:0,72-0,98), sin embargo no se vieron en la variable principal de este estudio (mortalidad, IAM no fatal, ictus, y otros eventos CV).

En una **RS Cochrane**[19] se observa la mejora del control glucémico (HbA_{1c}) con PIO, pero no se describen resultados de variables de morbimortalidad.

Sobre la seguridad CV de GZ, se ha suscitado cierto debate por el aumento de la IC con el uso de PIO[17,18]. En el metaanálisis de **Lincoff**[18], la IC presenta una tasa superior en el grupo de PIO respecto al control, 2,3% vs 1,8% (HR=1,41;IC 95%:1,14-1,76). En el estudio **PROactive**[17] se observó una tasa de IC de 11% vs 8% con PIO vs placebo. Añadido al problema de la IC existen otros efectos adversos como son la aparición de edemas y el aumento de peso[17].

Por otro lado, se detectó un aumento del riesgo de fracturas periféricas, que en mujeres llega a duplicarse y se emitieron alertas por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en abril de 2007 y de la Food and Drug Administration (FDA)[20]. En el estudio **PROactive**[17] se observó un aumento significativo de la tasa de fracturas en mujeres (5,1% vs 2,5%) y en el resto del conjunto de los ECA analizados, se observó una tasa también superior respecto al comparador (2,6 % vs 1,7%). La mayoría de las fracturas observadas se produjeron en extremidades superiores e inferiores. Se desconoce si existen factores de riesgo asociados al tratamiento que puedan contribuir al incremento de la frecuencia de las fracturas y el mecanismo de acción de la producción de las mismas[20].

Tabla 8. Dosis de inicio y dosis máxima de pioglitazona sola y en combinación

TIAZOLIDINDIONAS (TZD)	DOSIS DE INICIO	DOSIS MAXIMA
Pioglitazona Pioglitazona + metformina Pioglitazona + glimepirida	15-30 mg/d 15 mg/850 mg/12h 30 mg/2 mg/d	45 mg/d

Fuente: Fichas técnicas[12]

Tabla 9. Efectos adversos más importantes, contraindicaciones, advertencias y precauciones e interacciones de pioglitazona

EFECTOS ADVERSOS	CONTRAINDICACIONES	ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES	INTERACCIONES
Edema, edema macular, infecciones del tracto respiratorio superior (bronquitis, sinusitis), insuficiencia cardiaca, fracturas óseas, fatiga, aumento del apetito, hematuria, mareo, disfunción eréctil, cefalea, hipoglucemia,...	- Historial de IC grados I-IV(NYHA*) - Insuficiencia hepática - Cetoacidosis diabética	- Edema macular diabético[a] - Aumento de peso: controlar - Retención hídrica, IC[b] - Considerar el riesgo de fracturas a largo plazo en mujeres - Síndrome de ovario poliquístico - Monitorización de la función hepática (ver Tabla 10) - Hipoglucemia[c] - Controlar la glucemia si se administra con inhibidores o inductores del citocromo P450 2C8 - Puede reducirse la hemoglobina media y el hematocrito	- Gemfibrozilo: incrementa concentración de PIO - Rifampicina: disminuye la concentración de PIO.

Fuente: Ficha técnica[12]
a. Si disminuye la agudeza visual, valoración oftalmológica. b. Controlar signos y sintomas de IC, aumento de peso o edema e interrumpir el tratamiento con PIO en empeoramiento de la función cardiaca. En combinación con insulina puede aumentar el riesgo de edema. c. En tratamiento combinado con insulina o sulfonilureas, reducir la dosis del antidiabético concomitante.* NYHA: New York Heart Association.

Debido a sus efectos adversos, su uso debería restringirse a los pacientes con mal control glucémico e intolerancia o contraindicación a uno de los fármacos de la terapia de elección.

Antes de iniciar el tratamiento con una TZD, hay que realizar pruebas de función cardiaca (por la retención de líquidos y la IC), hepática (no realizar el tratamiento si la ALT es más de 2,5 veces superior al límite normal), control de la hemoglobina (ver si es baja) y anotar el peso corporal del paciente.

Tabla 10. Monitorización de la función hepática, cardiaca y control de la glucosa en el uso de pioglitazona

FUNCION HEPATICA	RETENCION DE LIQUIDOS E IC	CONTROL DE GLUCOSA
- Periódicamente y ante síntomas que sugieran disfunción hepática (náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia y/u orina oscura)	- Controlar signos y síntomas de IC, aumento de peso o edema, especialmente con disminución de la reserva cardiaca. - Interrumpir el tto si existe deterioro en función cardiaca.	- Controlar estrechamente
- Antes de iniciar el tto, revisar los enzimas hepáticos - No comenzar el tto si ALT >2,5 veces el LSN* o evidencia de enfermedad hepática. - Si durante el tto ALT aumenta > 3 veces el LSN, revisar tto - Si permanece ALT > 3 veces el LSN o ictericia, interrumpir tto		

Fuente: Ficha técnica[12]. Tto: tratamiento. * ALT> 2,5 veces el LSN: Alanino- aminotransferasa > 2,5 veces el límite superior de la normalidad.

En marzo de 2011, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisó la asociación de PIO con cáncer de vejiga, sobre todo después de tratamientos prolongados y con mayores dosis acumuladas. En julio de 2011, concluyó que PIO sigue siendo una opción válida de tratamiento para determinados pacientes con DM2. Por otro lado, la AEMPS, en la actualidad recomienda:

- No prescribir PIO a pacientes que hayan padecido o padezcan cáncer de vejiga ni con hematuria macroscópica no filiada y evaluar los factores de riesgo antes de iniciar el tratamiento.
- Revisar el tratamiento con PIO de tres a seis meses después de su uso[21].

Por su parte, la FDA ha emitido en agosto de 2011 una nota a los profesionales sanitarios en relación a la actualización de la ficha técnica en la que se ha incluido información de seguridad acerca de la asociación entre el riesgo de cáncer de vejiga con el uso de PIO durante más de un año.

- Pioglitazona sola o en combinación, se recomienda como tratamiento de segunda elección, en pacientes con DM2 en los que no se ha logrado un control glucémico adecuado con los ANIs recomendados en primera línea.
- La eficacia con el uso de PIO se ha visto en los estudios PROactive y en el metaanálisis de Lincoff, en los que se ha demostrado reducción de la morbimortalidad en variables combinadas.
- Con la utilización de PIO se han asociado efectos adversos como edemas, incremento del peso, insuficiencia cardiaca y hepática, fracturas óseas en mujeres, además de un ligero incremento del riesgo de cáncer de vejiga.
- Después de analizar todos los datos disponibles, las agencias reguladoras de medicamentos europeas concluyen que en determinados pacientes diabéticos el balance beneficio-riesgo del tratamiento con medicamentos que contienen pioglitazona se mantiene favorable, siempre que se tengan en cuenta una serie de contraindicaciones y advertencias que conlleven a reducir el modesto incremento del riesgo de cáncer de vejiga observado en algunos estudios.

2D. FÁRMACOS REGULADORES DEL EFECTO INCRETINA (FREI)

GENERALIDADES, INDICACIONES Y POSOLOGIA

El efecto incretina consiste en el aumento de la secreción de insulina estimulada por el aumento de glucosa, a través de péptidos intestinales. El sistema incretina contiene dos péptidos: el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y el péptido insulinotrópico dependiente de la insulina (GIP). GLP-1 y GIP producen un incremento de la síntesis y liberación de insulina por las células beta del páncreas y el GLP-1 también reduce la secreción de glucagón en las células alfa pancreáticas[22, 23]. La actividad de estas incretinas está limitada fisiológicamente por el enzima dipeptidil-peptidasa (DPP-4), que las hidroliza de forma rápida.

Tabla 11. Las dosis de inicio y las dosis máximas de los fármacos comercializados en España con efecto incretina

INHIBIDORES DE LA DPP-4 (IDPP-4) (GLIPTINAS)	DOSIS DE INICIO	DOSIS MAXIMA
Sitagliptina (S) Sitagliptina + metformina	100 mg/d 50 mg/850-1000 mg/12h	No superiores a 100 mg/d de sitagliptina
Vildagliptina (VI) Vildagliptina + metformina	50 mg/12 h 50 mg/850-1000 mg/12h	Nunca superiores a 100 mg/d de vildagliptina
Saxagliptina (SAXA)	5 mg/d	
Linagliptina (LINA)	5 mg/d	
ANALOGOS DEL RECEPTOR DE GLP-1		
Exenatida (EX)	5 mcg/12 h, vía sc	10 mcg/12 h, vía sc
Liraglutida (LIR)	0,6 mg/d, vía sc	1,8 mg/d, vía sc

Fuente: Sistema de Información Concylia (actualizado junio-2012); Fichas técnicas[12]

En cuanto a su administración, los análogos del receptor de GLP-1 se administran por vía subcutánea y en concreto, EX dos veces al día, lo que supone una incomodidad para el paciente[24]. La GPC National Institute Clinical Excellence (NICE) concluye que la dosis de LIR de 1,8 mg, no parece ser coste-efectiva y por tanto no la recomienda[25]. EX y LIR precisan visado de la inspección para su dispensación.

LUGAR EN TERAPEUTICA DE LOS FARMACOS REGULADORES DEL EFECTO INCRETINA (FREI)

Diversas GPC y distintos organismos oficiales han valorado su situación en el panorama terapéutico actual: la Guía del Ministerio de Sanidad, puntualiza que cuando no se consigue el control glucémico con doble terapia oral con MET + SU, se debe añadir tratamiento con insulina para mantener o mejorar el control glucémico, y que se requieren ensayos adicionales con variables de morbimortalidad y seguridad a largo plazo para establecer el papel de la terapia con FREI en la DM2[26]. Otras GPC, como NICE, CKS y SIGN (Scottish Interco

Tabla 12. Indicaciones autorizadas por las Agencias Reguladoras

		Monoterapia	Doble terapia			Triple terapia		Con insulina	
			Con MET	Con SU	Con PIO	MET+ SU	MET+ PIO	Con o sin MET	y/o PIO
IDPP-4	Sitagliptina	X	X	X	X	X	X	X	
	Vildagliptina	X *	X	X	X				
	Saxagliptina		X	X	X			X *	
	Linagliptina	X	X			X			
Análogos del receptor de GLP-1	Exenatida		X	X	X	X	X	X *	X *
	Liraglutida		X	X		X	X		

Fuente: Fichas técnicas[12]. *Dictamen positivo para autorización por la AEMPS

llegiate Guideline Network)[27, 2, 4, 3] introducen los FREI en segunda o en tercera línea de tratamiento según características específicas y teniendo en cuenta ciertos criterios (ver Tabla 13).

Tabla 13. Pronunciamiento de otras GPC sobre la introducción de gliptinas y análogos del receptor de GLP-1[27, 4, 3]

NICE (2009) [27]	CKS [4]	SIGN (2010) [3]
· Los IDPP-4 (sitagliptina, vildagliptina) se consideran como tratamiento de segunda línea, con MET o SU (según exista intolerancia o contraindicación a uno o a otro fármaco), en doble terapia y al mismo nivel que las TZD en pacientes con HbA_{1c} ≥6,5%. · Con LIR en doble terapia (con MET o SU), si existe contraindicación o intolerancia a MET o SU, o a IDPP-4 o TZD. Solo continuar con LIR en terapia dual si existe una respuesta beneficiosa metabólica, definida como una reducción de al menos un 1% en HbA_{1c} a los 6 meses. · Considerar añadir sitagliptina como tercera línea de tratamiento asociada a MET y SU con HbA_{1c}≥7,5% y si la insulina resulta inaceptable o inapropiada. · Solo continuar la terapia con IDPP-4 si hay una respuesta beneficiosa de al menos una reducción de un 0,5% de HbA_{1c} en 6 meses. Pueden preferirse IDPP-4 a PIO: · si existe problema y/o ganancia de peso, · si el paciente no responde, no se tolera o tiene contraindicación a PIO. · Los GLP-1 (exenatida y liraglutida) se consideran como tercera línea de tratamiento, asociados a MET y SU o MET y TZD y con un control de HbA_{1c} ≥ 7,5%. · Continuar con un GLP-1 si el paciente experimenta una reducción de al menos 1% de HbA_{1c} y una pérdida de peso de al menos 3% del peso corporal inicial durante 6 meses.	· En terapia de segunda línea, asociadas a MET o SU, al mismo niel que las TZD (pioglitazona): - y solo cuando la glucemia no esté controlada con MET + SU, - o existe riesgo de hipoglucemia, - o SU estén contraindicadas o no se toleren · Si se toma MET o SU + gliptina o una TZD: - Considerar abandonar el tratamiento con gliptina o glitazona y añadir insulina. - Considerar triple terapia: una SU, una gliptina, y una TZD, si la insulina no resulta apropiada. · Si se quiere iniciar insulina y se está tomando una glinida, IDPP-4 (sitagliptina o vildagliptina), o exenatida, hay que retirar éstos antes de iniciar insulina. · Liraglutida (1 vez/d) se plantea como una alternativa a exenatida.	· Los IDPP-4, como terapia de segunda línea al mismo nivel que las TZD, como alternativa a las SU, en especiales consideraciones - en las que la hipoglucemia supone un grave riesgo - si la ganancia de peso es un problema · En tercera línea de tratamiento con MET/SU (si son toleradas), estando al mismo nivel todos los fármacos siguientes: · TZD (PIO)* · IDPP-4*, si existe un problema de ganancia de peso · Insulina* (por la noche, antes de acostarse) · Agonistas GLP-1*: si IMC > 30 kg/m2, si se desea perder peso o si hay un diagnóstico de < 10 años. * Se debe continuar el tratamiento si el control de HbA_{1c} se reduce > 0,5% en 3-6 meses.

La **eficacia** de los FREI en morbimortalidad es desconocida, ya que no se ha demostrado que reduzcan las complicaciones de la diabetes ni la mortalidad por complicaciones de la misma. De hecho, estos últimos ANIs se han aprobado solo por su efecto en la HbA_{1c}. Los ensayos clínicos fueron generalmente cortos (12-52 semanas) y la variable principal evaluada fue la variación de la HbA_{1c}, que experimentó una reducción de 0,5-1,5 %. En una **RS** de IDPP-4 para DM2 (25 ECA de S y VI, n=12.864, duración media= 24 sem), la eficacia de S fue similar a la de VI, con una reducción de la HbA_{1c} de 0,7% vs 0,6% respectivamente, en comparación con placebo.

- En la RS y metaanálisis de **Amori** (29 ECA, duración=12-30 sem), se observó frente a placebo una reducción no significativa de HbA_{1c} de 0,97%, para los análogos de GLP-1 y significativa, de 0,74% (IC 95%:0,62-0,85) para los IDDP-4[28].
- Sitagliptina en monoterapia solo se realizó frente a placebo y se observó una reducción de la HbA_{1c} de -0,79% con S 100 mg/d y -0,94% con S 200 mg/d[29] y de -0,60% con S 100 mg/d y de -0,48% con S 200 mg/d[30] y en ambos se observó una mayor eficacia tanto con la dosis de S 100 mg/d como con la de S 200 mg/d. En doble terapia la comparación solo se realiza con placebo y la eficacia con ambas dosis de S es mayor respecto al placebo, tanto si se asocia con MET[31, 32, 33, 34], como en asociación con PIO[35]. En doble terapia frente a comparador, existen dos ECA en los que se comprobó una eficacia similar en ambos grupos de tratamiento, tanto con GLIP[36] como con ROSI[37]. Los fármacos comparadores en triple terapia de elección serían MET + SU + TZD. En triple terapia[38] se observaron diferencias significativas entre el grupo de terapia con S en comparación al grupo tratado con placebo.
- Vildagliptina en monoterapia fue inferior a MET[41] pero no inferior a ROSI[40]. En doble terapia la eficacia fue superior frente a placebo, con mayores reducciones en el grupo de terapia con VI que en el tratado con placebo, tanto si la asociación es con PIO[41], como con GLIM[42] o con MET[43]. En doble terapia con comparador, se vio la no inferioridad de VI en adición a MET frente a PIO con MET[44]. No existen estudios de comparación con MET + SU, la combinación más eficaz y de mayor experiencia clínica.
- Saxagliptina no está autorizada en monoterapia, ni en triple terapia, ni como terapia combinada de inicio, ni en combinación con insulina. En los estudios realizados con SAXA en doble terapia frente a placebo se ha visto mayor eficacia en los grupos tratados con SAXA respecto a los grupos tratados con placebo, en adición a MET[45], a GLIB[46] y a TZD[47] y se ha visto una reducción de -0,36% a -0,83% de la HbA_{1c}, respecto al tratamiento en monoterapia, con diferencias estadísticamente significativas. En doble terapia con comparador[48] se observa la no-inferioridad de SAXA respecto a GLIP (ver Tabla 14).
- Linagliptina tanto en monoterapia[49] como en doble terapia con MET[50, 51] o con PIO[52] como en triple terapia[53] solo se ha comparado con placebo. La eficacia de LINA es limitada, similar a S y SAXA e inferior a MET, SU o PIO. La variable principal consiste en la modificación de HbA_{1c}, con reducción significativa de un 0,7% en monoterapia vs placebo y de un 0,4-0,6% cuando se asocia a un comparador (MET, SU o PIO) vs placebo.
- Exenatida en doble y triple terapia frente a placebo, con dosis de 5 y 10µg mostró una mayor eficacia tanto en asociación con MET[22], como con SU[23], como con MET + SU[54]. Frente a comparador EX mostró eficacia no inferior a la observada con insulina glargina (IGLA)[55, 56] e insulina aspártica (IASP)[54].
- Liraglutida no está autorizada en monoterapia. En doble terapia LIR fue similar a GLIM (LEAD-2)[57], superior a ROSI (LEAD-1)[58] y superior a S[59]. LIR en triple terapia se observa mayor eficacia en el grupo tratado con LIR que en el grupo no tratado con este fármaco, pero sin relevancia clínica (LEAD-4)[60] (LEAD-5)[61]. Frente EX se comprobó mayor eficacia con LIR, pero con escasa relevancia clínica (LEAD-6)[62].

Tabla 14. ECA de los fármacos con efecto incretina con mayor eficacia

S	**DT con comparador**	(Nauck) Eficacia similar en la reducción de HbA_{1c} en ambos grupos de tratamiento: S + MET = -0,67%; GLIP + MET = -0,67% (análisis por protocolo) (Scott) Eficacia similar en la combinación MET + S vs MET + ROSI: S + MET = -0,51%; ROSI + MET = -0,56%
	vs placebo en DT y TT	(Hermansen) Diferencias significativas de HbA_{1c} respecto al nivel inicial 2 cohortes: una con S (S + GLIM + MET, S + GLIM) y otra con placebo: (placebo + GLIM + MET, placebo + GLIM). S + GLIM vs placebo + GLIM = -0,74%; S + GLIM + MET vs placebo + GLIM + MET = -0,89% (IC 95%: -1,10 a -0,68)
VI	**Monoterapia con comparador**	VI vs MET ó vs ROSI. Margen de no-inferioridad predefinido: 0,4%. (Scheweizer) VI fue inferior a MET (0,48; IC 95%:0,28-0,65). (Rosenstock) VI no inferior a ROSI (0,2; IC 95%:-0,01% a 0,39%)
	DT con comparador	(Bolli) No inferioridad de MET + VI frente a MET + PIO, con reducciones de HbA_{1c} de 0,88% vs 0,98%
SAXA	**DT con comparador**	(Göke) Se observa la no-inferioridad en la reducción de HbA_{1c} en terapia con SAXA añadida a MET en comparación a la terapia con GLIP (criterio de no-inferioridad inicial: cambio medio de HbA_{1c} ≤ 35%): SAXA + MET: -0,74%; GLIP + MET: -0,80%
LINA	**DT con placebo**	(Forst; 12 sem): (MET + LINA 1 mg, 5 mg y 10 mg respecto a MET sola). Modificación de la HbA_{1c} respecto a la basal en sem 12. MET + LINA 5 vs MET+ placebo : -0,73%; MET + LINA 10 vs MET+ placebo : -0,67%. (Taskinen; 24 sem): Las diferencias significativas entre ambos tratamientos en el cambio ajustado de la HbA_{1c} son de -0,64%. (Gomis; 24 sem): Las diferencias significativas entre ambos tratamientos en el cambio ajustado de HbA_{1c} son de -0,51%
	TT vs placebo	(Owens; 24 sem): LINA + MET + SU; Placebo + MET + SU = -0,62% (cambios de HbA_{1c} entre ambos tratamientos)
EX	**Monoterapia con comparador**	Eficacia en la reducción de la HbA_{1c} no inferior a la observada con IGLA e IASP. (Heine, Barnett) EX vs IGLA: (Heine) -1,1% vs -1,1% (NS); (Barnett) -1,36% vs -1,36%. (Nauck) EX vs IASP: EX = -1,04%; IASP =-0,89%
LIR	**DT con comparador**	(Nauck) LEAD-2: Eficacia similar en ambos grupos del tratamiento: LIR + MET = -1%; GLIM + MET = -1%. (Marre) LEAD-1: Eficacia superior de LIR frente a ROSI: LIR + GLIM = -1,1%; ROSI + GLIM = -0,4%. (Pratley) Eficacia superior a sitagliptina (estudio abierto): MET + LIR = -1,5%; MET + S = -0,9%
	TT vs placebo	(Zinman) LEAD-4: mayor eficacia en la reducción de HbA_{1c} en el grupo tratado con LIR, pero no se considera relevante. MET + ROSI + placebo =-0,5%; MET + ROSI + LIR = -1,5%;
	TT vs comparador	(Russell-Jones) LEAD-5: mayor eficacia en el descenso de HbA_{1c} en el grupo tratado con LIR. MET + GLIM + LIR = -1,3%; MET +GLIM + IGLA = -1,1%
	Frente EX (DT y TT)	(Buse) LEAD 6: Mayor eficacia significativa en la reducción de HbA_{1c} en el grupo tratado con LIR, pero de escasa relevancia clínica. MET + SU + LIR = -1,1%; MET + SU + EX = -0,8% (diferencia HbA_{1c} LIR vs EX=-0,3%)

DT: doble terapia; TT: triple terapia; IGLA: insulina glargina; IASP: insulina aspártica.

Tabla 15. Los principales efectos adversos de los fármacos reguladores del efecto incretina y monitorización de los mismos

	EFECTOS ADVERSOS	MONITORIZACION Y VIGILANCIA
Sitagliptina	- Hipoglucemia, cefalea, edema periférico, náusea, estreñimiento, vómitos, diarrea, dolor abdominal superior, anafilaxia, angioedema, alteraciones cutáneas (urticaria, vasculitis, enfermedades exfoliativas de la piel), pancreatitis aguda, insuficiencia renal.	- Vigilancia cuando S y digoxina se administren concomitantemente - Cuando se combina sitagliptina con SU o con insulina, puede considerarse dar una dosis más baja de SU o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia. - Si hay sospecha de pancreatitis, e interrumpirá el tratamiento.
Vildagliptina	- Hipoglucemia, cefalea, mareo, temblor, astenia, estreñimiento, edema periférico, náuseas, aumento de peso, fatiga, nasofaringitas, artralgia, urticaria, pancreatitis.	- Monitorizar función hepática* - Vigilar la posible aparición de alteraciones dermatológicas (ampollas o úlceras) - En combinación con SU, se disminuirá la dosis.
Saxagliptina	- Infección del tracto respiratorio superior (sinusitis, nasofaringitis), infección del tracto urinario, gastroenteritis, hipoglucemia, cefalea, vómitos, edema periférico	- Monitorizar función renal - Vigilar la posible aparición de alteraciones dermatológicas (ampollas o úlceras)
Linagliptina	- Nasofaringitis, tos, pancreatitis, hipersensibilidad, hipoglucemia, tos.	- En combinación con SU, considerar una dosis más baja de SU para reducir el riesgo de hipoglucemia.
Exenatida	- Hipoglucemia, náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, astenia, dispepsia, dolor abdominal, hiperhidrosis, pérdida de peso y pancreatitis aguda.	- Si se asocia a SU, puede ser preciso ajustar la dosis del fármaco, por lo que se recomienda realizar autocontrol de los niveles de glucosa.
Liraglutida	- Dolor de muelas, gastroenteritis vírica, fatiga y fiebre.	- Si se asocia a SU, puede ser preciso ajustar la dosis del fármaco, por lo que se recomienda realizar autocontrol de los niveles de glucosa.

Fuente: Fichas técnicas[12] . *Antes del inicio del tratamiento; luego, cada 3 meses en el primer año y después periódicamente. Si aumentan los niveles de transaminasas, monitorizar de nuevo la función hepática y realizar seguimiento hasta la normalidad. Si aumenta ≥3 veces el límite superior de la normalidad de la alanino-transferasa o aspartato-transaminasa (LSN de AST o ALT) o aparece ictericia u otros signos de disfunción hepática, se debe interrumpir el tratamiento.

Tabla 16. Contraindicaciones, advertencias y precauciones de los fármacos reguladores del efecto incretina

ADVERTENCIAS	PRECAUCIONES	CONTRAINDICACIONES
Interrumpir el tratamiento: - Ante sospecha de pancreatitis (EX, LIR, S). - Ante anafilaxia, angioedema y enfermedades exudativas de la piel (Síndrome Stevens-Johnson (S). **No recomendada en:** - Insuficiencia renal moderada (S, VI, LIR). - Insuficiencia renal grave (S, VI, LIR, EX). - Insuficiencia hepática grave (SAXA). - Enfermedad renal terminal (VI, LIR, SAXA). - Enfermedad G-I grave (EX). - En ICC grados I-II (LIRA) y III-IV (VI) de la NYHA - Riesgo de deshidratación por los efectos G-I (LIR). - Hipoglucemia en asociación con SU: valorar dosis	- Insuficiencia renal moderada (EX) o grave (SAXA). - En insuficiencia hepática moderada (VI). - En pacientes ≥ 70 años (EX) ó 75 años (S, SAXA) y en inmunodeprimidos (SAXA). - Con medicamentos que precisen absorción G-I rápida y medicamentos con estrecho margen terapéutico (EX). - En ICC (SAXA). - Tipos I-II de la NYHA (VI). - Con enfermedad tiroidea pre-existente (LIR)	- En DM1 y en cetoacidosis diabética (S, VI, SAXA, LINA, EX, y LIR). - Con insulina (EX, LIR) - Derivados de la D-fenilalanina ó inhibidores de la α-glucosidasas - Inyecciones intravenosas ó intramusculares (EX). - En niños < 18 años (S, VI, LIR). - No utilizar en pacientes con IH incluyendo pacientes con valores pretratamiento de ALT ó AST > 3 veces el LSN (VI).

Fuente: Fichas técnicas[12].
ICC: insuficiencia cardiaca congestiva. ALT ó AST > 3 veces el LSN: Alanino-transaminasa ó aspartato-transaminasas > 3 veces el límite superior de lo normal. IH: insuficiencia hepática.

La seguridad de los fármacos con efecto incretina no se considera suficientemente evaluada a largo plazo, debido a la corta duración de los ensayos. Estos fármacos se asocian en ocasiones con eventos graves, que en muchos casos, ha llevado a la FDA y a otras agencias de evaluación a emitir alertas ante la importancia de tales efectos.

- Los **análogos de GLP-1** producen pérdida de peso (EX reduce 1,4 kg vs 4,8 kg con placebo e insulina, respectivamente), mientras que los IDPP-4 no tienen efecto sobre el peso. Los efectos adversos G-I son más frecuentes con GLP-1 (náuseas, RR: 2,9; vómitos, RR:3,3; diarrea, RR:2,23) que con IDPP-4 y se asocian con mayor frecuencia al abandono del tratamiento, que en el caso de EX es de un 4%. Los IDPP-4 presentan un riesgo importante de infección (nasofaringitis) y dolor de cabeza. Se encontraron anticuerpos anti-exenatida en más del 67% de pacientes[28].
- En una RS con **S y VI** no se produjo un aumento de peso, sino que éste fue más acusado con el placebo. Las infecciones por todas las causas aumentaron de forma significativa con S y sin embargo, no se observó dicha significación con VI. Tampoco se observó hipoglucemia grave en estos pacientes[63].
- La combinación de **S + MET** se asoció con una menor tasa de hipoglucemias y a un menor incremento del peso que con GLIP + MET (-1,5 vs 1,1)[36]. Se detectó una mayor incidencia de tumores en el total de pacientes tratados con S respecto a los comparadores (1,8% vs 1,3%). Asimismo, se observó un mayor número de casos de ideas suicidas en el grupo tratado con S respecto a los controles (4 vs 1)[64]. La FDA ha comunicado 88 casos de pancreatitis aguda en pacientes que habían tomado S (2006-9). La FDA considera que puede existir una relación temporal entre la administración del medicamento y los eventos de pancreatitis producidos[65].
- La seguridad de **VI** no está suficientemente establecida, principalmente a nivel cardiovascular (sobre todo en la conducción cardiaca), hepático y sobre el sistema inmunitario. La combinación de VI + PIO aumenta de forma significativa el edema periférico en relación a VI sola y la de VI+ MET presenta una tasa de hipoglucemias mayor que con PIO + MET. El edema periférico aumenta con VI + MET respecto a PIO + MET (8,8% vs 6,1%). Respecto al peso la diferencia entre los grupos tratados es de -1,6±0,3 kg[44].
- La seguridad de **SAXA** tampoco está bien establecida. Respecto al peso, solo se ha observado un modesto aumento en todos los grupos estudiados, aunque algo superior en la terapia con SAXA[46, 47]. Cuando se utilizó a GLIP como comparador, sin embargo, se reflejó una pérdida de peso mayor en el grupo tratado con SAXA respecto al de GLIM + MET (-1,1 kg vs +1,1 kg)[48].
- Se recomienda precaución cuando se use **LINA** en combinación con SU. Se puede valorar una reducción de dosis de SU[12]. Los episodios de hipoglucemia fueron leves en uno de los estudios[52]. No se vieron efectos significativos en el peso en ambos grupos de tratamiento[51].
- Los efectos adversos más frecuentes de **EX** fueron las náuseas (50% aprox.)[56, 55] y los vómitos (12-14%) dosis-dependientes. El porcentaje de abandonos del tratamiento por efectos adversos fue significativamente superior con EX que con IGLA en dos estudios: 16,1% vs 1,4%[66] y de 9,6% vs 0,7%[56]. Se han notificado casos de pancreatitis que aunque raros, son muy graves, con gran número de abandonos por este motivo y de fallo renal agudo. Tanto la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) como la FDA han emitido alertas de seguridad del posible riesgo de pancreatitis e insuficiencia renal aguda[67, 68]. La frecuencia de hipoglucemia fue inferior a IGLA en un caso[56], pero no en otro estudio[55] y también fue inferior respecto a IASP[66] y los eventos nocturnos de hipoglucemia, aunque menores con EX que con IGLA, las diferencias solo fueron estadísticamente significativas en uno de los estudios[56]. Se ha observado una reducción de peso de unos 2-2,5 kg con EX en comparación con IGLA e IASP, con las que se tiende a ganar peso (0,6-2,52 kg de peso)[55,56,66].
- **LIR** presentó una incidencia de efectos adversos G-I similar a EX, aunque éstos fueron menos persistentes con LIR[62]. Con **LIR** también se han observado casos de pancreatitis respecto al grupo control en algunos ensayos[57,58,62], aunque con diferencias no significativas. Se han comunicado eventos tiroideos con aumento de calcitonina en pacientes que tenían o no enfermedad tiroidea anterior[69]. La FDA ha solicitado la realización de estudios epidemiológicos para vigilar el desarrollo de tumores (tiroideos y otros) y la seguridad cardiovascular. Existe mayor reducción del peso corporal de los pacientes con LIR en comparación con EX, ROSI, GLIM e IGLA (con estas tres últimas aumenta el peso). Se encontraron bajas tasas de hipoglucemia en todos los estudios del Programa LEAD[58, 62]. Se han visto casos de hipoglucemia menor con mayor frecuencia con LIR en relación a otros comparadores utilizados.

- La terapia con fármacos reguladores del efecto incretina es eficaz en la mejora del control glucémico medido como disminución de la HbA_{1c}, con reducción de entre 0,6-1,5%.
- Los fármacos reguladores del efecto incretina precisan ensayos que evalúen variables de morbimortalidad de la DM2 y complicaciones de la misma y seguridad a largo plazo. No se ha demostrado mayor eficacia que la insulina, pero sí más efectos adversos.
- Los análogos de GLP-1 producen pérdida de peso y efectos adversos G-I frecuentes, mientras que los IDPP-4 tienen un mayor riesgo de infecciones (nasofaringitis, infección urinaria), de hipersensibilidad y no tienen efecto sobre el peso.
- Los fármacos reguladores del efecto incretina no han demostrado mayor eficacia en el control glucémico que los comparadores con los que se ha estudiado.
- Faltan datos de seguridad a largo plazo, por tratarse de ensayos de corta duración y existir poca experiencia de uso. Como características relevantes en seguridad de cada uno de estos fármacos, están las siguientes:
  - Sitagliptina se puede asociar con la pancreatitis aguda y vasculitis cutánea.
  - Vildagliptina, puede tener la seguridad comprometida a nivel cardiovascular, hepático y del sistema inmunitario.
  - Saxagliptina se puede asociar con infecciones del tracto respiratorio superior, del tracto urinario; sin embargo, no tiene efectos significativos sobre el peso y la incidencia de hipoglucemias es escasa.
  - Linagliptina puede presentar problemas de hipoglucemia si se asocia a SU. Con su uso, no se han visto efectos significativos en el peso.
  - Exenatida se asocia con riesgo de pancreatitis (aunque raro) e insuficiencia renal aguda. Además, la administración vía subcutánea dos veces al día supone una limitación.
  - Liraglutida se puede asociar a pancreatitis, y tumores y conviene vigilar la seguridad cardiovascular en pacientes de alto riesgo.

2E. GLINIDAS (REPAGLINIDA (REPA) Y NATEGLINIDA (NATE))

Tienen el mismo mecanismo de acción que SU, pero actúan sobre una proteína distinta. NATE precisa **visado** de inspección para su dispensación y siempre debe usarse en asociación con MET. Tienen un inicio rápido y una corta duración de acción, por lo que se aconseja su administración un poco antes de cada comida. Estos fármacos pueden tener un papel en el control de la glucemia en pacientes con comidas irregulares o que no realicen alguna comida[2]. Su eficacia ha sido evaluada en una reciente RS Cochrane (n=3781). REPA disminuye entre un 0,1-2,1% la HbA_{1c} frente a placebo, mientras que NATE lo hace entre un 0,2% y 0,6%. En comparación con MET, REPA consigue una disminución similar de HbA_{1c}, pero con un aumento de peso mayor (hasta 3 kg en tres meses)[4,70]. REPA, comparada con SU, presenta una frecuencia similar de hipoglucemias, aunque menos graves en algunos subgrupos, como ancianos o personas que omiten alguna comida[9].

NATE y REPA están contraindicados en hepatopatía grave. El uso de repaglinida puede estar asociado con un aumento en la incidencia de síndrome coronario agudo[6,12].

Tabla 17. Las dosis de inicio y máximas de glinidas

GLINIDAS	DOSIS DE INICIO	DOSIS MAXIMA
Nateglinida	60 -120 mg/8 h	180 mg/8 h
Repaglinida	0,5 mg/8 h (antes de cada comida principal)	16 mg/d

Fuente: Fichas técnicas[6, 12]

2F. INHIBIDORES DE LAS α-GLUCOSIDASAS

Actúan disminuyendo la absorción de los hidratos de carbono de los enzimas del borde en cepillo del enterocito, mediante inhibición competitiva y reversible, hidrolizando los oligosacáridos a disacáridos y monosacáridos. Da lugar a una disminución de la glucemia postprandial.

Se podría considerar la adición de acarbosa como tratamiento alternativo en personas que no pueden utilizar otros ANIs.

En una RS[71], se incluyeron 41 ECA (n=8130; dur=24 sem); de ellos, 30 con acarbosa y 7 con miglitol. Se encontró un efecto significativo sobre el control de la glucemia y los niveles de insulina, pero ningún efecto estadísticamente significativo sobre los lípidos y el peso corporal. Las dosis superiores a 50 mg/8 h no produjeron efectos adicionales sobre la HbA_{1c}, pero causaron más efectos adversos. En comparación con SU tienen una menor eficacia respecto al control de la glucemia y a los efectos adversos. Se debe iniciar la terapia a dosis bajas e ir aumentando progresivamente las mismas para evitar efectos adversos, como flatulencia, dolor abdominal o diarrea. Pueden producir de forma ocasional hipertransaminasemia. No producen aumento de peso ni hipoglucemia, aunque esta última sí se puede dar en tratamiento combinado y si se produce, se debe tratar con glucosa pura. La acarbosa está contraindicada en insuficiencia hepática con cirrosis e insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina > 2mg/dl). El miglitol está contraindicado en insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 25 ml/min), hernia abdominal, obstrucción o perforación intestinal, enfermedad inflamatoria (colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn).

Tabla 18. Las dosis de las α-glucosidasas

INHIBIDORES DE LAS α-GLUCOSIDASAS	DOSIS INICIO	DOSIS MAXIMA
Acarbosa	50 - 100 mg/8 h	200 mg/8 h
Miglitol	50 - 100 mg/8 h	

Fuente: Fichas técnicas[6]

Bibliografía

1.- Estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de publicaciones; 2007.
2.- NICE. Clinical Guideline. Management of type 2 diabetes: Management of blood glucose. London: National Institute for Clinical Excellence; 2002. Review date: 2005. Disponible en: www.nice.org.uk
3.- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN). Management of diabetes. A national clinical guideline. 2010. Disponible en: http://www.sign.ac.uk
4.- Diabetes type 2. Prodigy Guidance. Disponible en: http://www.cks.nhs.uk/diabetes_type_2
5.- Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. Am J Med. 1997;103:491-7.
6.- Acarbosa, glibenclamida, gliclazida, glimepirida, metformina, miglitol, repaglinida. Fichas técnicas. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm
7.- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998;352:854-65.
8.- Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta- analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med. 2004;141:421-31.
9.- Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness and Safety of Oral Medications for Type 2 Diabetes Mellitus. Ann Intern Med. 2007;147:386-99.
10.- Donnelly LA, Doney AS, Hattersley AT, et al. The effect of obesity on glycaemic response to metformin or sulphonylureas in Type 2 diabetes. Diabet Med. 2006;23:128-33.
11.- Ong CR, Molyneaux LM, Constantino MI, et al. Long-term efficacy of metformin therapy in nonobese individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006;29:2361-4.
12.- Exenatida, linagliptina, liraglutida, nateglinida, pioglitazona, pioglitazona y glimepirida, pioglitazona y metformina, saxagliptina, sitagliptina, sitagliptina y metformina, vildalgiptina, vildagliptina y metformina. Fichas técnicas. European Medicines Agency. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
13.- Gliquidona, glipizida, glisentida. Monografías. Sistemas de Información Concylia.
14.- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study Group. Lancet. 1998;352:837-53.
15.- Galindo M. Actualización del tratamiento de la Diabetes Mellitus en Atención Primaria. Grupo de trabajo SocalemFYC. Habilidades, prácticas y comunicativas en Atención Primaria. Sociedad Castellana y Leonesa de Medicina de Familia y Comunitaria. 2011;199.
16.- Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk assiated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. European Heart Journal. 2011;32:1900-8.
17.- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective piogliAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:1279-89.
18.- Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, et al. Pioglitazone and risk of cardiovas-cular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. JAMA. 2007;298:1180-8.
19.- Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(4):CD006060.
20.- Rosiglitazona y pioglitazona: incremento de riesgo de fracturas en mujeres 738. Nota informativa 2007/05 de la AEMPS Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en
21.- Pioglitazona: Evaluación Europea de su posible asociación con el cáncer de vejiga. Nota informativa 2011/06 de la AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_10-2011.htm
22.-DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005;25:1092-100.
23.- Buse JB, Henry RR, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patientswith 2 diabetes. Diabetes Care. 2005;28:1092-100.
24.- Health Technology Assessment 2010; vol 14: nº 36. Disponible en: www.hta.ac.uk
25.- NICE. Clinical Guideline. .Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. National Institute for Clinical Excellence; 2010. Disponible en: www.nice.org.uk
26.- Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Grupo de Trabajo de la GPC sobre Diabetes tipo 2. Edita: Vitoria-Gasteitz; 2008.
27.- NICE. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. Clinical Guideline 87. 2009. Disponible en: www.nice.org.uk
28.- Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and Safety of Incretin Therapy in Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2007;298:194-206.
29.- Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, et al. Effect of the dipeptidyl-peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes care. 2006;2632-7.
30.- Raz I, Hanefeld L, Xu L, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2006;49: 2564-71.
31.- Charbonnel B, Karasik A, Wu M, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. Diabetes Care. 2006;29:2638-43.
32.- Raz I, Chen Y, Wu M, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Curr Med Res. 2008;24:537-50.
33.- Goldstein, BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4-inhibitor and metformin on glycemic control in patients with 2 diabetes. Diabetes Care. 2007;30:1979-87.
34.- Williams-Herman D, Johnson J, Teng R, et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: a 54-week study. Curr Med Res Opin. 2009;25:569-83.
35.- Rosenstock J, Brazg R, Andryuk Pj, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24 week, multicenter, randomizedf, double-blind, placebo controlled, parallel group srudy. Clinical Therapeutics. 2006;28: 1556-68.
36.- Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2007;9:194-205.
37.- Scott R, Loeys T, Davies MJ, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2008;10:959-69.
38.- Hermansen K, Kipnes M, Luo E, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. Diab Obes Metab. 2007; 9: 733-45.
39.- Schweizer A, Couturier A, Foley J, et al. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA1c over 1 year in drug-naive patients with type 2 diabetes. Diabet Med. 2007;24:955-61.
40.- Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, et al. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2007;30:217-23.
41.- Garber AJ, Schweizer A, Baron MA, et al. Vildagliptin in combination with pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes mailing thiazolidindione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab. 2007;9:166-174.
42.- Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. Diabetes Obes Metab. 2008;10:1047-56.
43.- Bosi E, Camisasca RP, Collober C, et al. Effects of vildagliptin on glucosa control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. Diabetes Care. 2007;30:890-5.
44.- Bolli G, Dotta F, Rochotte E, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double blind study. Diabetes Obes Metab. 2008;10:82-90.
45.- DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, et al. The Efficacy and Safety of Saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled Type 2 Diabetes with metformin alone. Diabetes Care. 2009;32:1649-1655.
46.- Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, et al. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. Int J Clin Pract. 2009;63:1395-1406.
47.- Hollander P, Li J, Allen E, et al. Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycemic control in patients with Type 2 Diabetes and inadequate control on thiazolidinedione alone. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:4810-4819.
48.- Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, et al. saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised contolled trial. Intl Clin Pract. 2010;64:1619-31.
49.- Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, et al. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of ß-cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2011;13:258-67.
50.- Forst T, Uhlig-Laske B, Ring A, et al. Linagliptin, a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in combination with metformin in patients with inadequately controlled type 2 diabetes. Diabetes Med. 2010;27:1409-19.
51.- Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on-therapy to metformin in patients with type 2 diabetes:a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab. 2011;13:65-74.
52.- Gomis R, Espadero RM, Jones R, et al. Efficacy and safety of inicial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes:a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab. 2011;13:653-61.
53.- Owens DR, Swallow R, Dugit KA, et al. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. Diabet Med. 2011;28:1352-61.
54.- Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. Diabetes Care. 2005;28:1083-91.
55.- Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med. 2005;143:559–69.
56.- Barnett AH, Burger J, Johns D, et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomised, open-label, two period, crossover noninferiority trial. Clin Ther. 2007;29:2333–48.
57.- Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD-2 study. Diabetes Care. 2009;32:84-90.
58.- Marre M, Shaw J, Brändle M, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements yn glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1-SU). Diabetic Medicine. 2009;29:268-78.
59.- Pratley RE, Nauck M, Bailey T, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 disbetes who did not have adequate glicaemic control with metformin a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. Lancet. 2010;175:1447-56.
60.- Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human glucagons-like-peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidindione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4). Diabetes Care. 2009;32;1224-30.
61.- Rusell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulina glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitas (LEAD-5): a randomised controlled trial. Diabetologia. 2009;52:2046-55.
62.- Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes:a 26-week randomised, parallel-group,multinational, open-label trial (LEAD-6). Lancet. 2009;374:39-47.
63.- Richter B, Bandeira-Echtler, Bergerhoff K, et al. Inhibidores de la dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) para la diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus,2008 Número 4. Oxford:Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
64.- Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Januvia. Scientific Discussion. EMEA/H/C/722. European Medicines Agency. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000722/WC500039055.pdf
64.- Committee for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Januvia. Scientific Discussion. EMEA/H/C/722. European Medicines Agency. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000722/WC500039055.pdf
65.- FDA Information for Healthcare Professionals-Acute pancreatitis and sitagliptin 2009 set. Disponible en: http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/Safetyinformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm183800.htm
66.- Nauck MA, Duran S, Kim D, et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. Diabetologia. 2007;50:259–67.
67.- Exenatide (Byetta): risk of severe pancreatitis and renal failure. MHRA. Drug Safety Update. 2009;2:6-7. Disponible en: http://www.mhra.gov.uk/publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON041211
68.- FDA Byetta Label revised to include safety information on possible kidney problems. 2009. Disponible en: http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm188708.htm
69.- European Medicines agency Assessment report for Victoza. EMEA/379172/2009. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001026/WC500050016.pdf
70.- Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al. Pioglitazona para la diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com (Traducida de The Cochrane Library, Issue. Chichester, UK: Jhon Wiley & Sons, Ltd.).
71.- Van der Laar FA, Lucassen PLBJ, Akkermans RP, et al. Inhibidores de la alfaglucosidasa para la diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com (Traducida de The Cochrane Library, Issue. Chichester, UK: Jhon Wiley & Sons, Ltd.).

Revisor: Marcelino Galindo Jimeno. Agradecimientos: Paloma Criado Espegel por la aportación de los datos extraidos del Sistema de Información Concylia y a María Teresa Rodríguez Martín, por el algoritmo del mecanismo de acción de los ANIs.

Comité de Redacción: Rosa Miranda Hidalgo, Rocío de Pablos de la Calle, Alejandra García Ortiz, Belén Calabozo Freile.

Comité Editorial: Judit Ceruelo Bermejo, Nieves Martín Sobrino, José María Pino Morales.

Junta de Castilla y León
Depósito Legal: LE - 883 - 2003
ISSN 1696-103X
Imprime: Gráficas CELARAYN, S.A.

Disponible en http://**www.salud.jcyl.es/sanidad/cm** (profesionales → farmacia → uso racional del medicamento → publicaciones sobre URM)

SacylITE es una Publicación gratuita dirigida a los profesionales sanitarios para facilitar información objetiva que contribuya al Uso Racional del Medicamento.
Suscripciones: Gerencia Regional de Salud, Dirección Técnica de Farmacia. Paseo de Zorrilla, 1 - 47007 Valladolid. Teléfono: 983 412415
prestacionfca@saludcastillayleon.es